

Oponentský posudek diplomové práce Kvetoslavy Vrankové:

Synthesis and reactions of lupane derivatives with several double bonds

Diplomová práce o rozsahu 83 stran navazuje na předchozí studie zdejšího pracoviště, věnované přípravě a modifikaci triterpenoidních sloučenin lupanové řady se záměrem získat deriváty, které by mohly být cytotoxicky účinné. Úvodní část práce je poměrně obsáhlá a zahrnuje více než šedesát odkazů na literaturu. Autorka zde uvádí přehled diterpenoidních, triterpenoidních a některých steroidních sloučenin, které obsahují aromatický kruh, a to jak izolovaných z přírodního materiálu, tak získaných synteticky. Dále shrnuje metody používané pro zavedení dvojných vazeb do těchto skeletů a zaměřuje se hlavně na použití sloučenin selenu a octanu rtuťnatého.

Část věnovaná vlastní práci přináší celou řadu výsledků: autorka vypracovala podmínky pro parciální hydrolyzu lup-18-endiyl-diacetátu a navíc našla alternativní metodu syntézy 3-monoacetátu, prostudovala za různých podmínek dehydrataci 28-hydroxyderivátu působením PCl_5 v hexanu a POCl_3 v pyridinu a našla podmínky vzniku aromátu **a4** vhodné pro jeho přípravu ve velkém množství. Provedla několik aromatických substitučních reakcí této sloučeniny (bromace, nitrace, Friedelova-Craftsova acylace aj.) a dále oxidací 18,20(29)-dienů připravila nenasycené aldehydy a norketon. Většinu reakcí prováděla za různých podmínek a různými činidly, až se podařilo najít metody, které dávaly dobré výtěžky a byly použitelné pro syntézu větších množství. Tím otevřela cestu k přípravě dalších triterpenoidů modifikovaných v oblasti kruhu E. Celkem tak syntetizovala 13 nových sloučenin. Struktura všech látek je bezpečně potvrzena pomocí IČ, MS a hlavně NMR spekter včetně 2D-technik. Za významný výsledek považuji opravu struktury aromátu **a4** a zjištění, že při jeho vzniku dochází k neobvyklému skeletálnímu přesmyku.

Práce je sepsána velmi pečlivě, přehledně, srozumitelně a bez podstatných chyb a nedostatků. Rozlišení vzorců pomocí různých typů písmen a číslic umožňuje rychlou orientaci v tom, které ze sloučenin připravila autorka během diplomové práce, které použila jako výchozí a které se týkají pouze citované literatury. Na drobné formální chyby a přepisy byla autorka již upozorněna; zde uvádím jen několik poznámek: vzorec **2** není 18 α -oleanan (str. 4); ve vzorci **49** chybí asi isopropylová skupina (str. 13); místo HMQC má zřejmě být HMBC (str. 32, 34, 72); ve vzorci na obr. 17 má být asi HO (str. 42); v některých anglických názvech sloučenin chybí e (např. methanesulfonate, lupene-diyl apod.). V anglickém textu by se měl

používat termín „coupling constant“ spíše než „interaction constant“. U nově připravených, avšak známých, sloučenin postrádám v experimentální části porovnání fyzikálních konstant s údaji literatury.

Dále uvádím několik připomínek a dotazů, které by měla autorka zodpovědět během diskuse:

- Na str. 15 (schéma 9) je uvedeno, že působením HCl v MeOH na diol **63** dochází nejen k hydrolýze, eliminaci vody a přesmyku methylové skupiny, ale také k dehydrogenaci za vzniku aromátu **64**. Vysvětlují autoři práce⁴² na úkor čeho dochází k dehydrogenaci za tak mírných podmínek? K podobným dehydrogenacím dochází i při reakcích popisovaných v diplomové práci opět za velmi mírných podmínek (vznik aromátu **a4**, triendionů **c1** a **c4**, dientrionu **c2** a methoxyderivátu **c3**).
- Byly monoestery **a2a**, **a2b** a **a2c**, získané při pokusech o selektivní esterifikaci 28-OH skupiny (str. 25 a 26) izolovány? Jak byla zjištěna selektivita reakcí?
- Byl produkt **a2d** po reakci s TBDPSCl (str. 27) izolován? Jak bylo zjištěno uvedené procento konverze?
- Po oxidacích SeO₂ bývají při zpracování reakčních směsí a při čištění produktů obvykle značné potíže s odstraněním koloidního selenu. Jaké zkušenosti má autorka?
- Ztráta isopropylového radikálu (43) v MS některých sloučenin (**a2e**, **b6**, **b7**, **b8**) je velmi nepravděpodobná. Může jít např. o ztrátu CH₃· a CH₂=CH₂.

Práce přináší řadu původních a zajímavých výsledků. Během vypracování této práce se sl. Vranková seznámila s metodami organické syntézy a se separačními a identifikačními metodami, které se používají v oblasti chemie polycyklických přírodních sloučenin; zvládla i interpretaci moderních technik NMR spektroskopie. Práce splňuje požadavky na diplomové práce a proto ji bez jakýchkoliv výhrad doporučuji k obhajobě.

V Praze dne 16. 9. 2006.

Prof. RNDr. Jiří Klinot, CSc.